Prevention of Endotoxin shock by an Antidody against Leukocyte Integrin β 2 through Inhibiting Production and Action of TNF

メタデータ	言語: eng 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/15335

学位授与番号	医博甲第1165号
学位授与年月日	平成7年3月25日
氏　　名	渡 邉 俊 一
学位論文題目	Prevention of endotoxin shock by an antibody against leukocyte integrin β2 through inhibiting production and action of TNF
論文審査委員	主 査　教 授　村 上 清 史
	副 査　教 授　山 本 健 一
	教 授　高 橋 守 信

内容の要旨及び審査の結果の要旨

エンドトキシンショックは低血圧，アシドーシス，汎発性血管内凝固症候群（DIC）などを主徴とする予後不良の病態である。本症の発症には，内因性因子である腫瘍壊死因子（TNF）などの関与が示唆されているが，その詳しい機序に関しては未だ不明な点が多い。近年，in vitro系で白血球と血管内皮細胞が接着分子を介して接着することが，白血球によるサイトカイン・活性酸素の産生に重要であることが報告されている。本研究ではエンドトキシンショックの際に接着分子が生体内において果たす役割を明らかにする目的で，ウサギのエンドトキシンショックモデルを作製し，白血球接着分子であるβ2インテグリン（CD18）に対するモノクローナル抗体を投与してその機序を解明した。

ニュージーランドホワイト種の雌性ウサギを2群に分け，処置群には抗CD18抗体を，対照群には同量のコントロール抗体を静注し，続いて両群に大腸菌エンドトキシンを静注して動脈圧測定，動脈血ガス分析，TNFの定量，病理組織学的検索等を行ない以下の結果を得た。

1．対照群ではエンドトキシン投与後動脈圧は徐々に低下するとともに著明な代謝性乳酸アシドーシスを呈し，300分後の生存率は25%であった。一方，処置群では血圧の低下およびアシドーシスはいずれも有意に抑えられ，生存率も92%と有意に差があった。

2．血清TNF値は，対照群に比べ処置群ではその上昇は有意に抑制された。

3．病理組織学的に，対照群では肝細胞に著明な小葉中心性の空胞変性を，また腎糸球体にDICに伴う多量のフィブリンの沈着を認めたが，処置群ではそれらの変化はほとんど認めなかった。

4．抗CD-18抗体の代わりにCD-18リガトンであるintercellular adhesion molecule-1(ICAM-1）に対するモノクローナル抗体を用いた実験でも上記と同様に，血圧の低下やアシドーシスの進行が有意に抑えられた。

5．さらにTNF大量投与によりショックを誘導するモデルにおいても，抗CD18抗体ならびに抗ICAM-1抗体はショックを予防した。

以上，本研究は，白血球と血管内皮との接着分子を介する結合が，生体内でのエンドトキシンによるTNF産生および産生されたTNFの作用に本質的に関与しているという新しい知見を与え，さらにエンドトキシンショックに対する新しい治療法の可能性を示唆する貴重な研究と評価された。